Lane Medical Library

Aus dem Hygienischen Institut der Albertus-Universität
Königsberg (Pr)
Direktor: Prof. Dr. Bürgers.

STANFORD UNIVERSITY
15 MAR 1939
LIBRARY

Ueber die Variabilität der Gelbkeime

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)

vorgelegt von
Heinz Eder
approbierter Zahnarzt
Königsberg (Pr)

KÖNIGSBERG (PR) 1938

Referat: Prof. Dr. Bürgers

Gedruckt in der Buch- und Verlagsdruckerei H. KLUTKE, Stallupönen.

Wohl kaum ein anderes Gebiet der Bakteriologie hat in den letzten Jahren so im Mittelpunkt lebhaftester Erörterungen und Untersuchungen gestanden, als die Frage: ist das von Dresel und Stickl benannte Bact. typhi flavum eine reversible Variante des echten Bact. typhi Eberth-Gaffky? Schon Ende des vorigen Jahrhunderts hat man dem Typhus nahe stehende Stämme untersucht, die aus typhusverdächtigem Material stammten. Schon damals will Babes beobachtet haben, daß sich einige Stämme wieder mehr dem echten Typhus angeglichen hätten. Von einer direkten Umzüchtung wird damals nichts berichtet. Wenn auch die Frage der Variabilität der Bakterien immer ein Streitpunkt in der Bakteriologie war, so trat sie doch wieder erneut in den Mittelpunkt des Interesses als im Jahre 1928 Dresel und Stickl ihre Areit über das Bact. typhi flavum veröffentlichten. Vier Stämme gramnegativer, auf Agar gelbwachsender Stäbchenbakterien, die Lakmus, Mannit, Saccharose säuerten, in Traubenzucker kein Gas bildeten, noch Gelatine verflüssigten, sollen sich in echten Typhus umgewandelt haben. Die Forscher hielten diese Bakterien für eine reversible Mutationsform des echten Bact. typhi, und nannten sie deshalb Bact. typhi flavum.

Die Umwandlung soll sich nach 19—29 Passagen auf Schräg-Agar vollzogen haben, und die Varianten sollen sich auf den Differentialnährboden wie echte Typhusstämme verhalten haben. Dresel und Stickl erheben nach dieser Feststellung die logische Forderung, daß alle Personen, bei denen man Bact. typhi flavum findet, als typhusverdächtig zu gelten hätten und dementsprechend behandelt werden müßten.

In diesem Zusammenhang ist es vielleicht interessant, eine Arbeit aus dem Englischen zu erwähnen, die schon fast 25 Jahre vor den Greifswalder Veröffentlichungen erschienen ist. Maximilian Herzog berichtet hier von einem gelbwachsenden Bac. aureus foetidus, das sicher mit unserem Gelbkeim identisch ist. Dieses Bact., das sonst keine Pathogenität aufwies, hatte zweifellos zu einer tödlichen Infektion bei einem Eingeborenen geführt.

Es ist verständlich, daß nach den Veröffentlichungen von Dresel und Stickl viele Forscher die Frage aufgriffen, ob diese so weittragenden Ergebnisse erneuten Nachforschungen standhalten könnten. Aber trotz der Fülle der Forschungsarbeit,

die auf diesem Gebiet geleistet wurde, sind wir noch weit von einer einheitlichen Auffassung und Klärung des ganzen Fragengebietes entfernt.

Neben den Forschern, denen die Wiederholung der Greifswalder Versuche gelang, steht die größere Zahl derjenigen, die mit Leidenschaft jede Variabilität und auch jede Verwandtschaft der Gelbkeime mit echtem Typhus ablehnen.

Auf einige der wichtigsten auf diesem Gebiet erschienenen Arbeiten will ich kurz eingehen.

Von Gara und Stickl veröffentlichten 1930 neueF orschungserebnisse. Dieses Mal wurden 46 Stämme geprüpft, von denen schließlich 7 Stämme in echten Typhus zurückverwandelt werden konnten. Als Nährboden diente, wie bei den ersten Versuchen, Schräg-Agar. Die beiden Autoren machten dabei verschiedene Typeneinteilungen auf dem Wege bis zum echten Typhus. Bact. typhi flavum atypitum alpha hat nur die Eigenschaft Farbstoff zu bilden, verloren. Das Bact. typhi atypikum beta vergärt außerdem nicht mehr Maltose und Saccharose. Die Uebergänge wurden in Greifswald spontan aus Gelbkeimen, als auch über die verschiedenen Uebergangsformen beobachtet.

Die bald angestellten Nachuntersuchungen konnten die als charakteristisch für das Bact. typhi flavum von den Greifswalder Autoren angegebenen Eigenschaften nicht bestätigen. Ja, ihr biochemisches Verhalten war oft völlig entgegengesetzt von den Angaben dieser Autoren. So konnten Hirsch, Schaede, Kathe u. a. zeigen, daß eine Verflüssigung der Gelatine bei allen Gelbstämmen, auch bei den Greifswalder Stämmen, eintrat. Man hatte dort jedoch betont, daß gelbwachsende Bakterienstämme, die Gelatine verflüssigten, nicht zu dem Bact. typhi flavum gerechnet werden dürften. Der Beginn der Verflüssigung trat bei 22° in drei bis 10 Tagen ein. Die anfängliche Rötung der Lackmusmolke geht später (in 3—5 Tagen) wieder in Blaufärbung über, eine Erscheinung, die bei echtem Typhus nie beobachtet wird. Ferner wurde Traubenzucker häufig vergoren und auch in Neutralrotagar Gasbildung beobachtet.

Wegen der sehr variablen biologischen Artmerkmale wird von Oesterle der Schluß gezogen, daß die Gelbkeime keine einzige Bakterienart sind, sondern eine Bakteriengruppe.

Sonnenschein machte als erster Nachuntersuchungen mit Greifswalder Stämmen. Er beobachtete bereits nach wenigen Passagen farblose Varianten. Es gelang ihm jedoch keine Umwandlung. Auch eine zweite Versuchsreihe, wobei er Saccha-

rose-Lackmusagar zum sicheren Erkennen von Typhusstämmen benutzte, blieb negativ. Dresel und Stickl setzten an dieser Arbeit Sonnenscheins die ungenügende Zahl von Passagen aus. Sie betonen ferner, daß eine Umwandlung möglich ist, aber nicht zwangsläufig einzutreten braucht.

Die meisten Gegner der Greifswalder Umwandlungsversuche, so Hirsch, Fortner, Pels-Leusden u. a. wenden ein, daß Irrtümer während der Versuche vorgefallen sind, oder daß Mischkulturen von vornherein bestanden hätten. Man fordert deshalb die Einzellkultur als Ausgang der Variabilitätsforschung. Man sollte annehmen, daß durch diese Forderung Klarheit geschafft werden könnte. Fortner untersuchte 10 Stämme, die aus Einzellkulturen hervorgegangen sind. Er führt 220 Passagen auf Schrägagar durch. In dieser Zeit treten nur unwesentliche Varianten auf. Wegen der langen und genauen Versuche, lehnt er jede Umwandlungsversuche mit Heftigkeit ab.

Genau zu den entgegengesetzten Ergebnissen kam Muny. Auch er benutzte Einzellkulturen. Ihm gelang es mehrmals, eine Umwandlung des Bact. typhi flavum in echten Typhus Eberth-Gaffky zu vollziehen. Auf die dabei verwendeten Nährböden will ich noch später genauer eingehen. Muny will als erster diese Umwandlung aus Einzellkulturen durchgeführt haben. Jedoch berichten schon Dresel und von Gara hiervon.

Von weiteren positiven Umwandlungsergebnissen konnten Sobernheim und Grossmann berichten.

Dresel und Stickl sind ferner bemüht, eine Gesetzmäßigkeit zwischen dem Auftreten von Typhus und Gelbkeimfunden festzustellen. Ihre Ansich ist, daß sich die Typhusbazillen in die widerstandsfähigeren gelben Varianten umwandeln. Zu der stärkeren Widerstandsfähigkeit ist jedoch zu sagen, daß umfangreiche Untersuchungen am Kieler Institut gezeigt haben, daß echte Typhusstämme gegen fast alle Einflüsse weitaus widerstandsfähiger sind als Gelbkeime.

Viele Untersuchungen haben bestätigt, daß Gelbkeime in der Umgebung Typhuskranker oft gehäuft vorkommen. Doch wird die Wichtigkeit dieses Befundes dadurch herabgesetzt, daß besonders Hirsch, Castro u. a. die Häufigkeit des Gelbkeimvorkommens in der Natur zeigen konnten. Man konnte beispielsweise bei Heuproben bis zu 100 Prozent Gelbkeime finden. Hirsch hat ferner untersucht, daß sich diese, in der Natur vorkommenden Gelbkeime in keiner Weise von den, beim Menschen gefundenen, trennen lassen. Die Häufigkeit des Gelbkeimvor-

kommens macht deshalb eine besonders kritische Beurteilung des Gelbkeimvorkommens beim Menschen notwendig. Von einigen Forschern wird daher der Einwand erhoben, daß der weitaus größte Teil der Gelbkeimfunde durch sekundäre Infektion des Einsendungsmaterials zurückzuführen sei.

Wenn man die Ergebnisse dieser Arbeiten betrachtet, so stehen den positiven Arbeiten von Dresel, Stickl, v. Gara, Grossmann, Sobernheim und Muny, die ablehnenden Arbeiten von Sonnenschein, Hirsch, Kathe, Schaede, Castro u. a. gegenüber.

Die vorliegende Arbeit soll, ohne eine der gegensätzlichen Ansichten beweisen zu wollen, einen Beitrag zur Klärung dieser so überaus wichtigen Frage geben.

Eigene Versuche.

Für die Versuche werden 17 Gelbstämme benutzt. Die 3 Stämme 1, 4 und 5 stammen aus der Natur. Blätter, Aeste und Gräser werden in Bouillonröhrchen gebracht und 24 Stunden bebrütet. Danach werden Ausstriche auf Agar- und Endoplatten gemacht. Nach mehrmaligem Abimpfen bekamen wir 5 Stämme, die ein kräftig gelbes Wachstum zeigten. Von diesen 5 Stämmen wurden nach einer Prüfung in der bunten Reihe drei Stämme für unsere Versuche ausgewählt. Wie schon vorher erwähnt, konnten auch Hirsch und Castro das häufige Vorkommen von Gelbkeimen in der Natur nachweisen. Die übrigen Stämme wurden aus dem Königsberger Untersuchungsamt zur Verfügung gestellt. Sie stammen von menschlichem Untersuchungsmaterial, von Stuhl-, Urin- und Blutproben. Ein Stamm fand sich im Wasser eines Arbeitslagers, in dem einige Paratyphus B-Fälle vorgekommen sind.

Nährböden und Passagen

Während die meisten Autoren so Gara, Dresel, Stickl, Fortner, für ihre Versuche nur Schräg-Agar als Nährboden benutzten, wählten wir für unsere Versuche sowohl feste, als flüssige Nährböden. Verwandt wurden Agar, Rindergalle, Urin und Stuhlextrakt. Ferner bei der zweiten Versuchsreihe auch noch eine Aufschwemmung von Gartenerde. Anfänglich wurde außerdem versucht, Kauffmannlösung als Nährboden zu gebrauchen. Jedoch starben hier nach 24 Stunden alle Stämme bis auf die farblose Variante des Stammes 13 461. Diese Lösung wurde deshalb für die weiteren Passagen nicht mehr benutzt.

Durch die verschiedenen Nährböden versprachen wir uns ein günstiges Ergebnis für unsere Variabilitätsversuche. Besonders Muny berichtet von erfolgreichen Umzüchtungsversuchen auf ähnlichen Nährböden. Zu den einzelnen Nährböden ist noch folgendes zu sagen.

Urin

Der Urin verschiedener Typhusbazillenträger wird gemischt. Durch mehrmalige Filterpassagen wird er bakterienfrei gemacht. Die Gelbkeime zeigten hierin ein recht gutes Wachstum. Nach 24 Stunden Aufenthalt im 37° Brutschrank trat eine deutliche Trübung auf.

Muny benutzte für seine Versuche sowohl reinen Urin, als auch Mischungen mit Bouillon. Abspaltungen weißer Varianten traten in dieser Lösung bald auf, jedoch ging keine Veränderung über das sogenannte Bact. typhi flavum atypikum alpha hinaus.

Stuhlextrakt

Verschiedene Stühle, darunter die einiger Typhuskranker, sowie Bazillenträger werden mit Bouillon vermischt. Diesen Aufguß ließen wir 24 Stunden im Brutschrank. Danach wurde die Lösung bakterienfrei filtriert. Bei den Passageversuchen zeigte es sich, daß nur 4 von 17 Stämmen hierin lebend blieben. Daher wurde die Lösung nocheinmal zur Hälfte mit Bouillon verdünnt. In dieser Mischung erfolgte ein regelmäßiges Wachstum der Bakterien. Auch Muny fand, daß mancher Stuhl, selbst in Verdünnung mit Bouillon, direkt bactericid wirkte. Er benutzte dabei Aufschwemmungen mit Bouillon als auch mit Wasser. Er benutzte aber nur den Stuhl solcher Personen, die nie mit Typhuskranken in Verbindung gekommen waren. Seine Variationsversuche mit Stuhlauszügen zeigten „ein überraschend günstiges Resultat". Es gelang ihm die Umwandlung einer Einzellkultur des Bact. typhi flavum in ein echtes Bact. typhi Eberth-Gaffky. Der Uebergang in Typhus konnte dabei schrittweise beobachtet werden. Er spricht daher die Vermutung aus, daß „im tierischen bezw. menschlichen Organismus Bedingungen vorhanden sind, die gegebenenfalls Gelbkeime zu Typhusbakterien werden lassen können". Er schreibt den Stuhlauszügen ähnliche Bedeutung zu, wie den gallehaltigen Nährböden.

Galle

Zu den Passagen in Galle benutzten wir die Rindergalle des Instituts. Es zeigte sich jedoch, daß die Gelbstämme bei 24stün-

digem Stehen bei 37° fast alle abgestorben waren. Da es uns an möglichst lückenlosen Passagen lag, beließen wir die Gelbstämme höchstens 16 Stunden im Brutschrank. Wir fanden nach dieser Zeit noch fast immer lebende Keime. War ein längerer Aufenthalt in Gallelösung nötig, so beließen wir die Röhrchen bei Zimmertemperatur. Wir fanden dann noch nach mehreren Tagen lebende Gelbkeime.

Es sind bereits recht umfangreiche Versuche über das Verhalten von Gelbkeimen in gallehaltigen Nährböden gemacht worden .

Schaede berichtet übereinstimmend mit unseren Versuchen, daß Gelbkeime bei einer Temperatur von 37° innerhalb von 48 Stunden eingingen. Die Menge der Bakterien war dabei gleichgültig. In Rindergalle, die bei 22° gehalten wurde, wurden sie noch nach 8 Tagen lebend gefunden.

P. v. Gara beschreibt ebenfalls zwei Gelbkeime, die in reiner Rindergalle kein Wachstum zeigten, im Gegensatz zu einem echten Typhusstamm, der hierin gutes Wachstum zeigte. In 50%iger Gallebouillon zeigten sowohl die Gelbstämme, als auch der Typhusstamm gutes Wachstum. Angaben über die Temperatur finden sich bei v. Gara nicht. Er hat dabei in gallehaltigen Nährböden keine Variantenbildung beobachten können.

Castro hat eingehende Versuche mit über 100 Gelbstämmen in Rindergalle gemacht. Bei Temperaturen von 22° und 30° blieben alle 104 Stämme bei einer Versuchsdauer von 10 Tagen noch am Leben. Dagegen waren bei 37° bereits nach 24 Stunden nur noch 10 Stämme lebend. Nach weiteren 24 Stunden waren auch diese abgestorben. Im Gegensatz zu der Erfahrung von Garas zeigte sich, daß auch noch 50%ige Gallebouillon genügte, um die meisten Stämme abzutöten. Ja eine Konzentration von 20—40 % tötete schon zwei Greifswalder Stämme ab. Castro fand, daß nach Gallepassagen die Gelbkeime große Bereitschaft zur Abspaltung farbloser Varianten zeigten.

Muny hat die Versuche Castros mit Einzellkulturen wiederholt. Er kam dabei zu ähnlichen Ergebnisen. Er fand, daß neben der Konzentration auch das Alter der verwendeten Galle wichtig sei. Durch langsame Steigerung der Konzentration gelang ihm die Gewöhnung der Gelbkeime an einen Gallegehalt bis zu 62 %. Er machte dabei die interessante Feststellung, daß die Zahl der farblosen Varianten mit der Gallekonzentration wächst. Es gelang ihm nach 227tägiger Versuchsdauer die Umwandlung in einen echten Typhus Eberth-Gaffky. Er be-

trachtet gallehaltige Nährböden als sehr günstig für Variationsversuche.

Gartenerde

Für die zweite Verluchsreihe benutzten wir auch eine Aufschwemmung von Gartenerde. Gewöhnliche Erde wurde mit Wasser vermischt und mehrere Tage stehen gelassen. Sie wurde dann sterilisiert. Besondere Neigung zu Variantenbildung in diesem Nährboden konnten wir nicht feststellen. Dieselbe Feststellung macht v. Gara mit sterilisiertem Sand.

Agar

Als einziger fester Nährboden wird gewöhnlicher Agar benutzt, nur gelegentlich zur besseren Farbstoffbildung auch Löffler- und Endoagar. Wir beließen die Platten 24 Stunden im 37° Brutschrank und meist noch 24 Stunden in Zimmertemperatur. Wir erzielten so ein bedeutend üppigeres Wachstum als auf Platten, die nur in Zimmertemperatur gehalten wurden.

Passagen

In den flüssigen Nährböden beließen wir die Gelbstämme 24 Stunden. Die Kulturen auf Agar ließen wir 48 Stunden alt werden, um bessere Farbstoffbildung abzuwarten. Nach jeder, in selteneren Fällen nach 2 Passagen in flüssigen Nährböden, machten wir einen Ausstrich auf Agar. Die Zahl der Passagen beträgt bei den Versuchen 25—40. Außer bei Galle und Gelatine wurden die Versuche bei 37° vorgenommen. Etwa alle 10 Tage wird die Agglutinationsfähigkeit mit Typhusantiserum geprüft. In eben solchen Abständen werden die Stämme durch die große bunte Reihe geschickt. Auftretende Varianten werden besonders weitergezüchtet. Außerdem werden mehrmals Grampräparate angeferigt. Auch das Gelatineverflüssigungsvermögen sämtlicher Stämme wurde geprüft.

Stämme

Stamm 1

Er stammt von Blättern, ist gramnegativ und zeigt im Präparat kurze und längere Stäbchen. Im hängenden Tropfen ist geringe Beweglichkeit vorhanden. Auf Agar wächst er in großen, anfänglich runden Kolonien. Nach 48 Stunden werden sie gezackt, stark erhaben, und haben blumenkohlartige Form. Sie sind stark schleimig und schwer abwischbar. Auf Endoagar ist die Farbe mehr orange-gelb. Auf Löffler-Agar wächst

der Stamm ebenfalls stark gelb und üppig. In Kauffmannlösung zeigt der Stamm kein Wachstum. In Trypsinbouillon zeigt er als einziger Stamm deutlich Indolreaktion. Trotzdem zeigt uns sein ganzes Verhalten, daß es sich eindeutig um einen Gelbkeim handelt. Lackmusmolke wird gerötet. Im Traubenzuckerstich wächst er in die Tiefe. Laktose wird nicht angegriffen. Mannit und Saccharose werden milchig gerötet und ausgefällt. Maltose wird auch gerötet, bleibt jedoch klar. Bei Arabinose und Xylose tritt ebenfalls Rötung sowie Trübung und Häutchenbildung ein. In Neutralrotagar zeigt sich nur Tiefenwachstum. Gelatine wird nach 8 Tagen verflüssigt. Nach 10 Passagen in Agar, Urin, Rindergalle zeigt sich keine Veränderung. Nach der ersten Passage in Stuhlextrakt zeigt sich eine Aenderung des Wachstums auf Agarplatten. Die Kolonien sind jetzt ziemlich klein, rund, nicht schleimig und leicht abwischbar. Erst nach 4—5 Tagen nimmt die Farbstoffbildung zu. Das anfänglich saftig-schleimige Wachstum stellt sich jedoch nicht ein. Die Kolonien sitzen sehr fest auf der Unterlage. Eine Aenderung in der bunten Reihe findet nicht statt. Mit Typhusantiserum findet keine Agglutination statt. Farblose Varianten sind während der ganzen Passagen nicht aufgetreten.

Stamm 4

Er stammt ebenfalls von Blättern, ist gramnegativ und zeigt im Präparat ziemlich einheitlich kurze Stäbchen Im hängenden Tropfen sehen wir geringe Beweglichkeit. Mit Typhusantiserum wird er nicht agglutiniert. Er wächst auf Agar in bräunlich-gelben, leicht abwischbaren Kolonien. Nach einigen Tagen gehen die anfangs runden Kolonien in gezackte Kolonien über. Auf Löffler wächst dieser Stamm etwas blasser. Die Kolonien sinken nach einigen Tagen ein. In Trypsin wird kein Indol gebildet. Lackmusmolke bleibt unverändert. Der Stich in Traubenzucker und Neutralrotagar zeigt nur geringes Tiefenwachstum. Mannit und Maltose wird nur leicht gerötet. Saccharose zeigt milchige Rötung und Fällung. Laktose, Arabinose und Xylose bleiben vollständig unverändert. Die Verflüssigung der Gelatine beginnt bei diesem Stamm bereits nach 2 Tagen. In Kauffmannlösung zeigt er kein Wachstum. Bouillon, Urin und Stuhlextrakt sind nach 24 Stunden getrübt. Während aller vorgenommenen Passagen tritt in seinem Wachstum und in seinem serologischen Verhalten keine Aenderung auf. Nur die bunte Reihe zeigt geringe Abweichungen vom Ausgangsstamm. Bei Mannit bleiben nach 23 Passagen die Rötung aus,

ebenso die Zersetzung der Saccharose. Farblose Varianten sind nicht herausgezüchtet worden.

Stamm 5

Er stammt ebenfalls von Blättern, ist gramnegativ und zeigt ziemlich einheitlich kurze Stäbchen. Im hängenden Tropfen zeigt er deutliche Beweglichkeit. Als einziger Ausgangsstamm agglutiniert Stamm 5 in Typhusantiserum in einer Verdünnung bis 1:200. Auf Agarplatten wächst er in runden, ziemlich kleinen, kräftig gelben, leicht abwischbaren Kolonien. In Trypsinbouillon wird kein Indol gebildet. Anaerobes Wachstum beim Stich in Traubenzuckeragar und Neutralrot findet statt. Mannit wird nach 24 Stunden milchig gerötet und gefällt. Maltose, Saccharose, Arabinose, Xylose werden nur leicht gerötet. Laktose bleibt unverändert. Nach 10 Passagen bleibt die Rötung der Lackmusmolke aus, dagegen wird Saccharose gefällt. Nach einigen weiteren Passagen bleibt die Fällung von Mannit aus, und Arabinose sowie Xylose bleiben unverändert. Die Verflüssigung von Gelatine beginnt nach 8 Tagen. In Kauffmannlösung wächst dieser Stamm nicht. Das bereits anfänglich bestehende Agglutinationsvermögen geht im Verlauf der Passagen verloren. Die Farbstoffbildung auf Agar, die anfänglich bereits nach 24 Stunden recht gut war, braucht später 5—6 Tage. Auch bei diesem Stamm, der aus der Natur stammt, ist im Laufe der Passagen keine Variante herausgezüchtet worden.

Stamm 13323

Er stammt aus Stuhl, ist gramnegativ und im hängenden Tropfen wenig beweglich. Im Präparat zeigen sich kokkoide Formen, sowie kurze Stäbchen. Agglutination mit Typhusantiserum findet nicht statt. Auf Agar wächst er in runden, gelben, leicht abwischbaren Kolonien. Auf Löffleragar ist die Farbbildung etwas stärker. In Trypsinbouillon tritt keine Indolbildung ein. Lackmusmolke wird leicht gerötet. In Traubenzucker und Neutralrotagar tritt beim Stich Tiefenwachstum ein. Mannit und Saccharose werden milchig gerötet und später gefällt. Maltose, Arabinose und Xylose werden gerötet. Im Gelatinestich beginnt die Verflüssigung nach 8 Tagen. Das Verhalten in weiteren bunten Reihen, die vorgenommen wurden, ist unverändert. Auch bei diesem Stamm ging das Bildungsvermögen von Farbstoff mehr und mehr zurück, so daß wir hier ein allmähliges Uebergehen in die farblose Variante haben.

Stamm 13461

Er stammt aus Stuhl, zeigt im Präparate gramnegative, kokkoide Formen, sowie kürzere und längere Stäbchen. Im hängenden Tropfen ist er beweglich. Durch Typhusantiserum wird er nicht agglutiniert. Auf Agar wächst er in runden, gelben, leicht abwischbaren Kolonien. Auf Löffleragar ist die Farbbildung stärker. In Trypsinbouillon findet keine Indolbildung statt. Neutralrot- und Traubenzuckeragar zeigen im Stich Tiefenwachstum. Laktose wird nicht angegriffen. Mannit und Saccharose werden milchig getrübt und später gefällt. Maltose und Arabinose werden nur gerötet. Die Verflüssigung beginnt nach 8 Tagen.

Nach 6 Passagen treten auf der Agarplatte neben gelben Kolonien ebenso geformte farblose Kolonien auf. Beide Kolonien werden getrennt weitergezüchtet. Die helle Variante wächst immer nur in hellen Kolonien, während sich bei der gelben wieder Aufspaltungen in helle und gelbe Kolonien zeigen. In der bunten Reihe verhalten sich zunächst beide Varianten völlig gleich. Nach 18 Passagen fällt jedoch die Reaktion mit Typhusantiserum bei der farblosen Variante bis zu einer Verdünnung von 1:400 positiv aus. In der bunten Reihe werden gleichzeitig, abweichend vom Urstamm, Laktose und Maltose gefällt. Im hängenden Tropfen zeigen die Bakterien gute Beweglichkeit. Das Fällungsvermögen von Laktose und Maltose geht später wieder zurück. Ebenso wird Saccharose nicht mehr angegriffen. Auch die weiteren Agglutinationsversuche bleiben positiv. Es werden 35 Passagen vorgenommen. Es gelang jedoch nicht, daß Agglutinationsvermögen zu steigern. Dieser Stamm ist als einziger immer in Rindergalle, Kauffmann und Stuhlextrakt gewachsen. Der Stamm wird in reichlichen Mengen vier Wochen lang an Ratten verfüttert. Es zeigte sich jedoch keinerlei Wirkung auf die Ratten.

Stamm 13619

Er stammt aus Urin, ist gramnegativ und besteht aus kurzen Stäbchen. Mit Typhusantiserum wird er nicht agglutiniert. Auf Agar wächst er in runden, stark gelben Kolonien, ebenso auf Löffleragar. Auf Endoagar bilden sich orange-gelbe Kolonien. In Trypsinbouillon wird kein Indol gebildet. Lackmusmolke wird gerötet. Das Tiefenwachstum beim Stich in Traubenzucker- und Neutralrotagar ist nur sehr gering. Laktose bleibt unverändert. Mannit und Saccharose werden zersetzt. Maltose, Arabinose und Xylose werden nur leicht ge-

rötet. Die Verflüssigung der Gelatine beginnt erst nach 10 Tagen. Im hängenden Tropfen ist er nur wenig beweglich.

Nach 6 Passagen tritt auf einer Agarplatte, die 3 Tage in Zimmertemperatur stand, am Rand einer gelben eine farblose Kolonie auf. Die gelben Kolonien zeigen auch später die Tendenz, farblose Varianten abzuspalten. Durch Typhusantiserum wird keiner der Stämme agglutiniert. In der bunten Reihe verhalten sich beide Stämme völlig gleich.

Stamm 14088

Er stammt ebenfalls aus Urin, ist gramnegativ und besteht aus kurzen Stäbchen und kokkoiden Formen. Er wächst auf Agar in kleinen, runden, gelben Kolonien. Durch Typhusantiserum wird der Ausgangsstamm nicht agglutiniert. Die Gelatineverflüssigung beginnt nach 8 Tagen. Mannit Maltose, Saccharose und Xylose werden leicht gerötet. Laktose und Arabinose bleiben unverändert. In Trypsin bleibt die Indolreaktion negativ. Der Stich in Traubenzucker und Neutralrotagar zeigt Tiefenwachstum. Im hängenden Tropfen besteht nur geringe Beweglichkeit. Dies Verhalten zeigt während aller Passagen keine Veränderung.

Stamm 14567

Dieser Stamm ist ebenfalls aus Urin gezüchtet. Er besteht aus gramnegativen kurzen Stäbchen. Er wächst auf Agar in runden, gelben Kolonien, die später in gezackte Formen übergehen. Auf Löffler wächst er in stark gelben Kolonien. Typhusantiserum agglutiniert ihn nicht. In der bunten Reihe verhält er sich nahezu inaktiv. Nur Saccharose, Arabinose und Xylose zeigen eine schwache Rötung, die jedoch bei weiteren Passagen ausbleibt. Nach 9 Passagen wird Maltose leicht gerötet. Im hängenden Tropfen sind die Stäbchen deutlich beweglich. Gelatine wird nicht verflüssigt. Es fehlt das Tiefenwachstum in Neutralrot- und Traubenzuckeragar.

Bereits nach 2 Passagen zeigen sich auf der Agarplatte farblose Kolonien. In der bunten Reihe verhält sich diese farblose Variante wie der Ausgangsstamm. Nach 13 Passagen tritt mit Typhusantiserum Spontanagglutination ein. Es ist bemerkenswert, daß dieselbe auch nach weiteren Passagen immer wieder eintritt.

Stamm 17672

Er stammt aus dem Blut einer Bazillenträgerin. Er besteht aus gramnegativen, kurzen Stäbchen. Auf Agar wächst

er in gelb grauen leicht abwischbaren Kolonien, die bei längerem Stehen in die zackige Form übergehen. Auf Löffleragar tritt die gelbe Farbbildung besser hervor. Die bunte Reihe läßt er unverändert. Auch der Stich bei Traubenzucker und Neutralrot wächst nicht in die Tiefe. Bei Trypsinbouillon tritt keine Indolbildung auf. Es wird keine der Zuckerarten angegriffen. Agglutination mit Typhusantiserum tritt nicht auf.

Stamm 521 a

Dieser Stamm ist aus Wasser gezüchtet. In der Nähe des Wassers sind einige Typhusfälle vorgekommen. Er besteht aus kürzeren und längeren, gramnegativen Stäbchen. Er wächst auf Agar in runden, gelben Kolonien, ebenso auf Löffler. Durch Typhusantiserum wird er nicht agglutiniert. Gelatine wird von diesem Stamm nicht verflüssigt. In der bunten Reihe verhält er sich ziemlich inaktiv. Nur Mannit, Maltose, Saccharose werden leicht gerötet. Tiefenwachstum entlang dem Stich in Traubenzucker und Neutralrotagar findet nicht statt. Später bleibt auch die Rötung von Mannit, Maltose und Saccharose aus. Im hängenden Tropfen sehen wir gute Beweglichkeit. In verdünnter Rindergalle und Stuhlextrakt wird der Stamm immer abgetötet. Die Farbstoffbildung wird im Verlauf dieses Versuches auch bei diesem Stamm schwächer. Varianten und Aenderungen in der bunten Reihe sind nicht aufgetreten.

Stamm 15236

Er stammt aus Urin. Wir finden vorwiegend kurze gramnegative Stäbchen. Auf Agar wächst er in runden, klargelben Kolonien. Diejenigen auf Löffler sind mehr gelb. In Trypsin tritt keine Indolbildung auf. Lackmusmolke wird gerötet. Beim Stich in Traubenzucker und Neutralrotagar finden wir anaerobes Wachstum. In Mannit tritt eine helle Rötung und in Saccharose milchige Trübung auf. Agglutination mit Typhusantiserum tritt nicht ein. Im hängenden Tropfen ist der Stamm nur wenig beweglich. Das Verhalten in der bunten Reihe bleibt während aller Passagen gleich. Nur die Rötung der Lackmusmolke bleibt am Schluß aus. Die Verflüssigung der Gelatine beginnt nach 8 Tagen. Der Stamm zeigt keinerlei Variabilität.

Stamm 19787

Er stammt aus Stuhl. Er ist gramnegativ. Wir finden kürzere und längere Stäbchen. Auf Löffler und Agar wächst er in stark gelben, runden, leicht abwischbaren Kolonien. In Trypsin tritt keine Indolbildung auf. Lackmusmolke wird gerötet. Der Stich im Traubenzucker- und Neutralrotagar zeigt

anaerobes Wachstum. Mannit, Maltose und Saccharose werden leicht gerötet. Laktose und Arabinose bleiben unverändert. Gelatine wird nach 8 Tagen verflüssigt. Die Agglutinationsversuche bleiben negativ. Die Beweglichkeit im hängenden Tropfen ist nur gering. Im Laufe der Versuche tritt im Wachstum keine Aenderung auf. Die letzte bunte Reihe zeigt nur geringe Abweichung von der ersten. Lackmusmolke, Laktose, Mannit und Maltose bleiben unverändert. In Traubenzucker und Neutralrotagar finden wir später kein Tiefenwachstum mehr.

Stamm 19507

Er stammt aus Urin. Er besteht aus gramnegativen kürzeren und längeren Stäbchen. Auf Agar und Löffler wächst er in gelben, runden, leicht abwischbaren Kolonien. In Trypsin findet keine Indolbildung statt. Lackmusmolke wird nicht gerötet. Anaerobes Wachstum entlang dem Stich im Traubenzucker- und Neutralrotagar. Laktose, Mannit und Saccharose bleiben unverändert. Maltose und Arabinose werden leicht gerötet. Die Gelatineverflüssigung beginnt bereits nach 3 Tagen. Agglutinationsversuche bleiben negativ. Im hängenden Tropfen besteht nur geringe Beweglichkeit. Am Schluß der Passagen wird Lackmusmolke gerötet. In Traubenzucker und Neutralrot tritt geringe Gasbildung auf. Laktose und Mannit werden leicht gerötet.

Meerschweinchen

Er stammt aus dem Blut eines Meerschweinchens. Er wächst auf Agar und Löffler in runden, stark gelben Kolonien. Er besteht aus gramnegativen, kürzeren und längeren Stäbchen. In Trypsin wird kein Indol gebildet. Lackmusmolke wird gerötet. In Neutralrot und Traubenzucker findet Tiefenwachstum statt. Mannit und Saccharose werden zersetzt. Laktose und Arabinose bleiben unverändert. Maltose wird leicht gerötet. Agglutnationsversuche bleiben negativ. Im hängenden Tropfen besteht nur geringe Beweglichkeit. Die Gelatineverflüssigung beginnt erst nach 10 Tagen.

Nach 7 Passagen treten neben gelben Kolonien auch farblose Kolonien auf. Die beiden Varianten werden getrennt weiter untersucht. In der bunten Reihe zeigt sich zunächst kein Unterschied zwischen beiden Varianten. Später zeigt die farblose Variante größere Inaktivität. Mannit und Maltose bleiben unverändert. Die Beweglichkeit im hängenden Tropfen ist größer geworden.

Stamm 16806

Er stammt aus Urin, ist gramnegativ und besteht vorwiegend aus kurzen Stäbchen. Er wächst auf Agar und Löffler in runden, gelben Kolonien. In Trypsin bildet sich kein Indol. Lackmusmolke bleibt unverändert. Beim Stich in Traubenzucker und Neutralrotagar findet anaerobes Wachstum statt. Laktose, Maltose und Arabinose bleiben unverändert. Mannit wird leicht gerötet. Saccharose wird zersetzt. Die Gelatineverflüssigung beginnt nach 10 Tagen. Agglutinationsversuche bleiben negativ. Die Beweglichkeit ist nur gering.

Bereits nach 6 Passagen sehen wir auf der Agarplatte farblose Varianten auftreten. Sie zeigen in der bunten Reihe nur geringe Abweichungen vom Urstamm. So wird von der farblosen Variante Lackmusmolke gerötet und Saccharose stärker zersetzt. Sonst treten keine Veränderungen auf.

Stamm 20319

Er stammt aus Urin. Er besteht aus gramnegativen kurzen Stäbchen. Er wächst auf Agar in runden, hellgelben Kolonien. Indol wird nicht gebildet. Lackmusmolke bleibt unverändert. Beim Stich in Neutralrot und Traubenzuckeragar findet kein anaerobes Wachstum statt. Laktose, Mannit, Maltose, Saccharose und Arabinose bleiben unverändert. Gelatine wird erst nach 20 Tagen verflüssigt. Mit Typhusantiserum findet Agglutination nicht statt. Die Beweglichkeit im hängenden Tropfen ist gering.

Stamm 14929

Er stammt aus Urin. Er besteht aus gramnegativen kurzen Stäbchen. Auf Agar und Löffler wächst er in runden, gelben Kolonien. Indol wird in Trypsinbouillon nicht gebildet. Lackmusmolke wird gerötet. Laktose und Arabinose bleiben unverändert. Gelatineverflüssigung tritt nach 10 Tagen ein. Die Beweglichkeit im hängenden Tropfen ist nur gering. Nach 13 Passagen treten auf Agar farblose Varianten auf. Sie unterscheiden sich vom Ausgangsstamm nur dadurch, daß sie Mannit und Maltose unverändert lassen.

Zusammenfassung

Von 17 beobachteten Gelbstämmen trat bei 6 Stämmen eine farblose Variante auf. Es waren dazu 2—12 Passagen notwendig. Bei drei von diesen sechs Stämmen (14929, Meerschweinchen und 16806) wird Mannit und Maltose nicht mehr vergoren, im Gegensatz zum gelben Urstamm. Bei dem Stamm 13619 zeigt die helle Variante überhaupt keine Aenderung vom Urstamm. Die farblose Variante des Stammes 13461 vergärt nicht mehr Saccharose, jedoch Mannit und Maltose. Dies ist die einzige Variante mit dieser Eigenschaft, mit Ausnahme des Stammes 14567, wo auch schon der Ausgangsstamm nur ganz geringe Rötung in Saccharose hervorrief, die später ganz ausblieb.

Die farblose Variante von 13461 wurde von Typhusantiserum bis zu einer Verdünnung von 1:400 agglutiniert. Die anfänglich bestehende Agglutinationsfähigkeit bis 1:200 des aus der Natur stammenden Stammes 5 geht später verloren.

Die Gelatineverflüssigung tritt bei 15 der 17 Stämme nach 2—20 Tagen ein. Bei den meisten Stämmen beginnt sie in 5—8 Tagen mit einem kleinen verflüssigten Säckchen an der Oberfläche des Einstiches. Später bildet sich ein verflüssigter Trichter, der langsam tiefer sinkt. Bei den Stämmen 14567 und 521 a trat auch nach 30 tägiger Beobachtungszeit keine Verflüssigung ein.

Im Laufe der Passagen läßt auch bei Stämmen, die keine farblose Variante abspalten, die Farbstoffbildung nach, ohne daß sich das ganze Verhalten ändert.

Von den 6 farblosen Varianten traten drei nach Passagen in Galle, zwei nach der Urinpassage und 1 nach der Passage in Stuhlextrakt auf.

Ausgangstämme sowie Varianten, die 4 Wochen lang in großer Menge an Ratten verfüttert wurden, übten auf diese keinerlei Einflüsse aus.

Es gelang in keinem der Fälle die Umzüchtung in ein echtes Bact. typhi Eberth-Gaffky.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Prof. Bürgers für die Ueberlassung des Materials des Institutes und für die Uebernahme des Referats, ebenso für die Anregung bei der Anfertigung meiner Arbeit, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Meerschweinchen.

Datum	Agar	Löfler	Trypsin-bouillon	Lackmus-molke	Trauben-zucker z. Stich	Lactose	Mannit	Maltose	Sac-charose	Neutralrot agar z. Stich	Agglutination
13. VI.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	keine Indol	Rötung	Tiefen-wachstum	unver-ändert	vergoren	leichte Rötung	vergoren	Tiefen-waschtum	negativ
24. XI.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rötung	Tiefen-wachst.	unver-ändert	vergoren	leichte Rötung	vergoren	Tiefen-wachst.	negativ
	farblose Kol.	farblose Kol.	kein Indol	Rötung	Tiefen-wachst.	unver-ändert	vergoren	leichte Rötung	vergoren	Tiefen-wachst.	negativ
5. XII.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rötung	Tiefen-wachst.	unver-ändert	vergoren	leichte Rötung	vergoren	Tiefen-wachst.	negativ
	farblose Kol.	farblose Kol.	kein Indol	unver-ändert	Tiefen-wachst.	unver-ändert	leichte Rötung	leichte Rötung	vergoren	Tiefen-wachst.	negativ
19. XII.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rötung	Tiefen-wächst.	unver-ändert	vergoren	leichte Rötung	vergoren	Tiefen-wachst.	negativ
	farblose Kol.	farblose Kol.	kein Indol	Rötung	Tiefen-wachst.	unver ändert	vergoren	unver-ändert	vergoren	Tiefen-wachst.	negativ

Stamm: 13 619

Datum	Agar	Löffler	Trypsin-bouillon	Lackmus-molke	Trauben-zucker z. Stich	Lac-tose	Man-nit	Mal-tose	Sac-cha-rose	Arabi-nose	Xylose	Neutralrot-agar z. Stich	häng Tropfen	Agglu-tination
3. IX.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	wenig beweg-lich	nega-tiv
7. IX.	gelbe Kol.	gelbe Kol	kein Indol	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	wenig beweg-lich	nega-tiv
17. IX.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rö-tung	gertnges Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	wenig beweg-lich	nega-tiv
	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	gering. Tiefen-wachst.	wenig beweg-lich	nega-tiv
5. X.	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	wenig beweg-lich	nega-tiv
27. X.	farbl Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	geringes Tiefen-wachstum	wenig beweg lich	nega-tiv

Stamm: 13461

Datum	Agar	Löffler	Trypsin-bouillon	Lackmus molke	Trauben-zucker z. Stich	Lac-tose	Man-nit	Mal-tose	Sac-cha-rose	Arabi-nose	Xylose	Neutralrot z. Stich	häng. Tropfen	Agglu-tination
3. IX.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachstum	wenig beweg-lich	nega-tiv
16. IX.	gelbe Kol.	gelbe Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachst.	wenig beweg-lich	nega-tiv
	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachst.	wenig beweg-lich	nega-tiv
27. IX.	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	ver-goren	ver-goren	ver-goren	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachstum	beweg-lich	nega-tiv
5. X.	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	ver-goren	ver-goren	Rö-tung	ver-goren	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachstum	wenig beweg-lich	+ 1/400
13. X.	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	Rö-tung	unver-ändert	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachstum	beweg-lich	+ 1/400
27. X	farbl. Kol.	farbl. Kol.	kein Indol	Rö-tung	Tiefen-wachstum	unver-ändert	ver-goren	leichte Rö-tung	unver-ändert	Rö-tung	Rö-tung	Tiefen-wachstum	beweg-lich	+ 1/400

Schrifttum

1. Grossmann, H. (Göttingen) Zbl. f. Bakt. I. Orig. 129, (1933)
2. Schaede, (Magdeburg) Zbl. f. Bakt. I. Orig. 130, (1933)
3. Sobernheim, G. (Bern) Dtsch. Med. Wschr. (1933)
4. Kathe, A. (Breslau) Zbl. f. Bakt. I. Orig. 128, (1933)
5. Grossmann, H. (Göttingen), Klin. Wschr. (1933)
6. v. Gara, P. (Greifswald) Zbl. f. Bakt. I. Orig. 129, (1933)
7. v. Gara, P. (Greifswald) Zbl. f. Bakt. I. Orig. 133, (1935)
8. Eyer, Hermann, Arch. f. Hyg. 116, (1936)
9. Dresel und Muny, Arch. f. Hyg. 116, (1936)
10. v. Gara und Stickl, Zbl. f. Bakt. I. Orig. 117, (1930)
11. Muny, Hermann (Leipzig) Arch. f. Hyg. Bd. 116, (1936)
12. Villanueva, Castro, Dtsch. med. Wschr. (1934), II.
13. Villanueva, Castro, Zbl. f. Bakt. I. Orig. 132, (1934)
14. Oesterle, Paul, Zbl. f. Bakt. I. Orig. (1935)
15. Hirsch, Willy (Königsberg) Zbl. f. Bakt. I. Orig. 128 (1933)
16. Sonnenschein, Kurt, Zbl. f. Bakt. I. Orig. 119, (1930/31)
17. Sonnenschein, Kurt, Zbl. f. Bakt. I. Orig. 120, (1931)
18. Herzog, Maximilian, (Manila) (1904) „A fatal Infektion by a hitherto undiscribed chromogenic bacterium: Bacillus Aureus Foetidus“

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Franz Eder wurde ich am 1. Mai 1914 in Stallupönen geboren. Von Ostern 1921 besuchte ich die Volksschule in Stallupönen. Nach dreijährigem Besuch derselben trat ich in das dortige Realgymnasium ein, wo ich Ostern 1934 meine Reifeprüfung bestand. Nach halbjähriger Arbeitsdienstzeit in Gumbinnen begann ich im Herbst 1934 das zahnmedizinische Studium an der Albertus-Universität in Königsberg. Nach drei vorklinischen Semestern machte ich hier mein Physikum. Nach einem Semester in Freiburg und drei weiteren in Königsberg beendete ich hier mein zahnmedizinisches Staatsexamen am 10. Mai 1938.

Heinz Eder.